

文章编号:1003-2754(2026)01-0076-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2026.0013



# BICD2 基因新型突变致下肢为主型脊髓性肌萎缩2型1例报告

王娟, 谢勇, 黄攀

**摘要:** 脊髓性肌萎缩(SMA)特征是由脊髓前角细胞变性引起的肌肉萎缩和无力,而下肢为主型脊髓性肌萎缩(SMALED),在所有SMA病例中占比小于2%,由于该病罕见且临床表型异质性大,临床易误诊、漏诊。本例19岁男性患者,因“双下肢乏力2年余,加重2月余”入院,专科查体提示下肢肌力减退伴肌肉萎缩,病理征阴性,无感觉障碍,肌电图检查提示双下肢运动神经轴索损害,通过分析患者临床及电生理特征,符合SMALED的特点。基因检查提示BICD2基因突变,考虑诊断为SMALED2型。半年时随访患者临床症状无加重。通过该病例的报道,以期提高临床医生对该病的认识及诊断能力。

**关键词:** 下肢为主型; 脊髓性肌萎缩; 肌电图; 基因检测; BICD2

中图分类号:R746.4 文献标识码:A

## Spinal muscular atrophy with lower extremity predominance associated with BICD2 mutation: A case report

WANG Juan, XIE Yong, HUANG Pan. (Department of Neurology, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China)

**Abstract:** Spinal muscular atrophy (SMA) is characterized by muscle atrophy and weakness caused by degeneration of the anterior horn cells of the spinal cord, and spinal muscular atrophy with lower extremity predominance (SMALED) accounts for less than 2% of all SMA cases. Due to the rarity of the disease and varying severities of its clinical phenotype, misdiagnosis or missed diagnosis is often observed in clinical practice. In this case, a male patient aged 19 years was admitted due to “weakness in both lower limbs for more than 2 years and aggravation for more than 2 months”. Neurophysical examination showed low muscle strength and muscle atrophy of lower limbs, with negative pathological signs or sensory disorders. Electromyography examination revealed neurogenic damage in both lower limbs, and the clinical and electrophysiological features of the patient were consistent with the features of SMALED. Genetic testing revealed BICD2 gene mutation, and the patient was diagnosed with SMALED2. There was no aggravation of clinical symptoms at follow-up half a year later. This case report aims to improve the understanding and diagnosis of this disease among clinicians.

**Key words:** Spinal muscular atrophy with lower extremity predominance; Electromyography examination; Genetic testing; BICD2

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是由脊髓前角细胞变性引起肌肉萎缩和无力的一组疾病,最常见的原因是5q染色体上SMN1的隐性突变引起。而下肢为主型脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy with lower extremity predominance, SMALED),呈常染色体显性遗传,在所有SMA病例中占比小于2%,幼年起病多见,少数患者青少年至成年起病。其特征是下肢肌肉无力和萎缩,呈静态或缓慢进展,由于该病的罕见性,且其临床表型严重程度不一,本文报道1例考虑诊断为SMALED2型的病例,双尾D同源物2(bicaudal D homolog 2, BICD2)基因存在新的缺失突变,该突变既往未见报道。

### 1 病例资料

患者,男,19岁,学生。因“双下肢乏力2年余,加重2月余”于2024年3月于德阳市人民医院神经内科就诊。2年前患者长跑时发现双下肢乏力,双踝肌力不足,日常行走不受影响,无麻木、疼痛等感觉异常,无反复跌倒,患者未予重视。2月前患者双下肢乏力症状加重,仅能跑步10余米,无感觉异常,症状持续存在,无晨轻暮重波动特点。患者自患病以

来,精神、食欲可,大小便如常,体重无明显下降。既往史:无特殊。个人史:自幼体型瘦高,体育成绩中等。家族史:父母离异,从小随父亲生活,父亲身体健康,母亲不详。

入院生命体征:体温36.3°C,脉搏78次/min,呼吸20次/min,血压121/84 mmHg。一般情况:瘦高体型(身高186 cm,体重60 kg),爪状趾(见图1),双下肢肌肉萎缩(见图2),无显著步态异常,表情自如,神志清醒,语言正常,查体合作。专科查体:神清,言语清晰,脑神经查体未见确切异常。双上肢近远端肌力V级,双下肢近端及右下肢远端肌力V级,左下肢肌力远端IV级,双上肢腱反射+,右下肢腱反射+,左下肢腱反射++,四肢肌张力不高,深浅感觉无减退,病理征阴性。

收稿日期:2025-09-20;修订日期:2025-11-12

基金项目:四川省卫生健康委科研课题(20PJ239)

作者单位:(德阳市人民医院神经内科,四川 德阳 618000)

通信作者:黄攀,E-mail:1032857970@qq.com



注:双足足弓增高,足趾的第一个关节向上,第二个关节向下弯曲,足趾呈爪状趾。

图1 患者爪状趾示意图



图2 患者双下肢肌肉萎缩示意图

入院后诊疗经过:肌酸激酶(creatine kinase, CK)344 U/L。三大常规、生化、凝血四项、糖化血红蛋白、自身免疫抗体、免疫球蛋白+补体、血管炎四项、血清蛋白电泳、尿免疫固定电泳、血/尿游离轻链、肿瘤标志物、甲功、叶酸、维生素B<sub>12</sub>未见异常。常规心电图检查:窦性心律不齐,正常心电图。头部+胸部平扫:(1)头部CT平扫颅内未见明显异常;

(2)双侧上颌窦囊肿;(3)右肺中叶外侧段实性微小结节,多系炎性结节;(4)扫及左肾点状小结石。腹部及泌尿系彩超:肝胆胰脾肾未见确切异常。胸腰椎MRI:未见明显神经根受压。多神经肌肉肌电图:双上肢感觉运动神经传导速度及波幅未见异常,双下肢感觉传导速度及波幅未见异常,左下肢运动神经传导速度正常,波幅明显降低(见表1、表2);F波:左胫神经F波不易引出,双尺神经F波潜伏期尚可,出现率正常。H反射:左胫神经H反射潜伏期延长,波幅稍低。针极肌电图提示双侧第一骨间肌、双肱二头肌未见异常自发电位,插入电位正常,未见明显束颤电位,未见明显多相电位。双胫骨前肌、双腓内肌、双股内肌可见异常自发电位,运动单位电位(motor unit potential, MUP)形态宽大,主动募集反应明显减弱(见表3~5)。提示:双下肢所检周围神经运动轴索损害,不排除神经源性损害。腰椎穿刺压力140 mmH<sub>2</sub>O(参考值80~180 mmH<sub>2</sub>O),脑脊液有核细胞数2×10<sup>6</sup>/L[参考值(0~5×10<sup>6</sup>)/L],脑脊液蛋白0.44 g/L(参考值0.15~0.45 g/L)。

表1 运动神经传导速度测定结果

神经	传导速度(m/s)	潜伏时(ms)	波幅(mV)
尺神经 运动 左			
腕-ADM		3.13	6.2
肘下-腕	52.0	8.23	5.0
尺神经 运动 右			
腕-ADM		3.41	7.0
肘下-腕	53.6	8.26	5.6
正中神经 运动 左			
腕-APB		3.46	7.6
肘-腕	54.9	8.38	6.8
正中神经 运动 右			
腕-APB		3.42	9.1
肘-腕	54.8	8.35	8.1
胫神经 运动 左			
踝-AH		4.85	0.38
腓总神经 运动 左			
踝-EDB		6.39	0.34
腓骨小头-踝	41.1	14.9	0.25

注:ADM, abductor digiti minimi, 小指展肌; APB, abductor pollicis brevis, 拇短展肌; AH, abductor hallucis, 足底屈肌; EDB, extensor digitorum brevis, 腓骨长肌。

入院后定位诊断分析:患者双下肢肌肉萎缩,腱反射正常或稍减弱,病理征阴性。感觉检查无减退。肌电图提示双下肢运动轴索损害为主,MUP宽大,肌酸激酶轻微升高,故考虑定位在双下肢运动轴索或脊髓前角。定性诊断分析:青少年男性,起病隐匿,病程长,表现为双下肢乏力,查体及辅助检查考虑双

下肢运动轴索、脊髓前角损害,甲功、血糖未见异常,需要排除继发性疾病如:多灶性运动神经病、血管炎周围神经病、单纯运动型慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)、血液系统疾病相关的免疫介导的神经病、副肿瘤综合征。结合患者肌电图无传导阻滞,多灶性运动神经病依据不足。同时患者血管炎四项、免疫指标未见异常,且无感觉障碍,血管炎周围神经病依据不足。患者脑脊液无蛋白细胞分离,运动神经传导速度在正常范围、以波幅下降为表现且局限于下肢,考虑CIDP依据不足。同时,患者肺部CT及腹部彩超、肿瘤标志物未见异常,

考虑副肿瘤相关神经损害依据不足。最终定性诊断考虑遗传可能性大,重点需要考虑腓骨肌萎缩症2型、远端型遗传性运动神经病、脊髓性肌萎缩等。取得患方同意后对患者及父亲采集外周血,进行基因组DNA全外显子捕获和测序,结果显示患者BICD2基因c.25\_27del(p.Glu9del)缺失突变,导致蛋白序列中的第9位谷氨酸残基缺失(E9del)(见图3)。该患者BICD2基因的变异为杂合突变,患者父亲基因检查为野生型,父亲肌电图未见异常,由于患方为单亲家庭等原因,未能完善母亲基因检测。半年后随访,患者肢体乏力症状同前,查体较前无明显变化。

表2 感觉神经传导速度测定结果

神经	传导速度(m/s)	潜伏时(ms)	波幅(uV)
尺神经 感觉 左			
指IV-腕	52.4	2.48	8.8
指V-腕	50.0	2.40	12.4
尺神经 感觉 右			
指IV-腕	54.4	2.48	9.7
指V-腕	52.5	2.38	7.0
正中神经 感觉 左			
指II-腕	50.4	2.68	10.9
指III-腕	51.1	2.64	8.3
正中神经 感觉 右			
指II-腕	54.7	2.65	9.6
指III-腕	53.1	2.73	9.4
胫神经 感觉 左			
趾I-踝	43.7	2.29	20.4
胫神经 感觉 右			
趾I-踝	42.8	2.69	19.7
腓总神经 感觉 左			
腓骨小头-踝	40.5	2.59	8.0
腓总神经 感觉 右			
腓骨小头-踝	41.1	2.53	7.5

表3 F波

部位	平均F波潜伏期(ms)	最短F波潜伏期(ms)	M-Lat (ms)	F波出波率(%)
腕-ADM(左尺神经)	32.4	31.8	1.73	100
腕-ADM(右尺神经)	31.8	30.9	3.6	100
踝-AH(左)	-	-	-	-

注:ADM, abductor digiti minimi, 小指展肌; AH, abductor hallucis, 足底屈肌。“-”未测出。

表4 左胫神经H反射

部位	M-潜伏时(ms)	H-潜伏时(ms)	H/M波幅比	H-M潜伏期(ms)
膝-腓肠肌		43.5		

表 5 针极肌电图结果

肌肉	解释	自发电活动			自主收缩活动				
		Fib	PSW	Amp	Dur	Poly	Stabil	IP	Recruit
右肱二头肌	Normal	0/10	0/10	Normal	+	Normal	Normal	Normal	Normal
左肱二头肌	Normal	0/10	0/10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
右背侧骨间肌 I	Normal	0/10	0/10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
左背侧骨间肌 I	Normal	0/10	0/10	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
右股四头肌, 内侧头	Normal	0/10	0/10	++	++	Normal	Normal	Normal	Late
左股四头肌, 内侧头	Normal	0/10	0/10	++	++	Normal	Normal	Normal	Late
右腓肠肌(中间头)	Normal	3/10	3/10	+	++	Normal	Normal	Normal	Reduced
左腓肠肌(中间头)	Normal	3/10	2/10	+	++	Normal	Normal	Normal	Reduced
右胫前肌	Normal	0/10	3/10	++	++	Normal	Normal	Normal	Reduced
左胫前肌	Normal	1/10	3/10	++	++	Normal	Normal	Normal	Reduced

注: Fib, fibrillation potential, 纤颤电位; PSW, positive sharp wave, 正锐波; Amp, amplitude, 波幅; Dur, duration, 时限; Poly, polyphasic wave, 多相波; Stabil, stability, 稳定性; IP, insertion potential, 插入电位; Recruit, recruitment photo, 募集相。

基因	染色体位置	变异信息	变异比例(Ref/mut)	合子类型	疾病名称(OMIM号)	遗传模式	变异来源
<i>BICD2</i>	chr9:92764718-92764720	NM 0010038 00.2: c.25 27del: p.E9del	受检者: 103/95 父亲: 155/0	受检者: 杂合 父亲: 野生型	脊肌萎缩症2A型, 下肢受累为主(OMIM:615290); 脊肌萎缩症2B型, 下肢受累为主(OMIM:618291)	AD	NA

图 3 基因检测结果

## 2 讨 论

SMA 是由脊髓前角细胞变性引起的肌肉萎缩和无力的一组疾病, 最常见的原因是由于 5q 染色体上 *SMN1* 的隐性突变引起。而 SMALED, 呈常染色体显性遗传, 在所有 SMA 病例中占比小于 2%, 其特征是下肢肌肉无力和萎缩, 呈静态或缓慢进展, 由 *DYNC1H1*<sup>[1]</sup> 和 *BICD2*<sup>[2]</sup> 突变引起, 两者编码的蛋白均为动力蛋白-马达蛋白复合体的一部分, 前者突变称为 SMALED1 型, 后者称为 SMALED2 型。SMALED2 型患者幼年起病多见, 少数患者青少年至成年起病, 出现行走延迟、蹒跚步态、行走困难和远端反射减弱或消失等下运动神经元变性表现。通常来说, 起病年龄越早, 运动障碍症状更重。

SMALED2 型由 *BICD2* 基因突变所致。*BICD* 基因是在黑腹果蝇中通过对 2 个显性致命母体效应突变的特征分析中被发现<sup>[3]</sup>。在脊椎动物中存在 *BICD* 的两个同源物(*BICD1* 和 *BICD2*), 两者都发挥着适配器蛋白的作用, 连接分子马达到各种细胞货物<sup>[4]</sup>, 因此对细胞蛋白的运输至关重要。*BICD2* 基因定位于染色体 9q22.3 区域, 它是一种进化保守的运动适配器蛋白, 由 3 个高度保守的螺旋-螺旋区域

组成: CC1、CC2 和 CC3。第 1 个 N 端结合区(CC1)通过与动力蛋白的 p50 亚基直接相互作用与动力蛋白-动力蛋白复合物结合, 第 2 个区域(CC2)结合动力蛋白运动复合物(动力蛋白-1: 亚型 KIF5A 和 KIF5B), 第 3 个 C 端结合区(CC3)与货物相关蛋白 RAB6A 相互作用<sup>[5]</sup>, RAB6A 是高尔基-内质网运输的调控因子。正常的哺乳动物细胞在靠近细胞核的中心体区域有一个单一的、致密的高尔基体。相反, 变异的 *BICD2* 与复合物或 RAB6A 作用后在整个细胞质中表现出高尔基体分散和广泛囊泡化, 这种现象被称为高尔基体碎片化, 是细胞质动力蛋白功能受损细胞的标志<sup>[6]</sup>, 可能影响运动神经元的正常发育和维持。SMALED2 型患者下肢肌肉受累范围具有一定的特征性, 对患者进行肌肉磁共振检查通常表现为大腿前外侧肌肉(股直肌、股外侧肌、股中间肌、半膜肌、二头肌和缝匠肌长头)脂肪化, 内侧肌肉(内收肌和半腱肌)相对保留。在小腿的水平上, 胫骨前肌和腓肠肌的脂肪化明显, 胫骨肌相对保留<sup>[3,7]</sup>。除了表现为神经元变性, 对 *BICD2* 突变患者进行肌肉活检还呈现肌病的特征<sup>[8]</sup>。一项对 7 例患者进行基因和表型分析的研究显示, 双聚糖和血栓

反应蛋白-4在肌肉中的丰度和定位发生了变化,表明BICD2突变的致病性并不局限于神经源性变化,也在肌肉病理生理学中发挥作用<sup>[7]</sup>。BICD2基因突变所致SMALED2型于2013年被首次报道<sup>[2, 9, 10]</sup>。2019年1月,根据人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)的修订,经典的SMALED2被重新命名为SMA-以下肢为主的2A型(SMALED2A; MIM #615290),部分研究报道的患儿在子宫内发病的更严重的疾病形式<sup>[11]</sup>被认为是SMA下肢为主2B型(SMALED2B; MIM #618291)。

既往文献报道BICD2基因突变以错义突变为主(包括p.Ser107Leu这一热点突变)<sup>[3]</sup>,也有少数缺失突变被报道<sup>[12, 13]</sup>。本研究先证者呈现出典型的SMALED表型,表现为双下肢萎缩和无力,肌电图提示双下肢运动轴索损害为主,基因测序提示BICD2基因存在一个新的缺失突变。根据该基因的氨基酸分布<sup>[10]</sup>,本例患者c. 25\_27del:p. E9del突变位于位于BICD2蛋白关键功能域,是与动力蛋白-动力蛋白激活蛋白复合物作用的N端区域,突变后两者异常结合可能会导致高尔基体碎片化而影响运动神经元的正常发育和维持。因此,软件预测该变异为致病性,且未在gnomAD等数据库中检出,根据ACMG指南评级为可能致病(likely pathogenic)。

在临幊上,该病表现与远端型遗传性运动神经病、SMNI相关脊髓性肌萎缩、腓骨肌萎缩症等可能存在类似表现,神经电生理检测对SMALED诊断具有一定意义,确诊依赖于基因检测。

目前为止,SMALED尚无有效治疗手段。当临幊遇到双下肢无力萎缩的患者时,尤其是幼年或青少年起病者,要考虑该病的可能。

本文存在一定局限性,如未完善患者肌肉活检及肌肉影像学,同时未能完善患者母亲基因检测。未来仍需继续对该患者进行随访观察其症状演变情况。

**伦理学声明:**本研究方案经德阳市人民医院伦理委员会审批(批号:2025-04-141-K01),患者签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**王娟负责病例资料采集、撰写论文;黄攀负责文献收集、拟定写作思路;谢勇负责指导撰写论文并最后定稿。

## 〔参考文献〕

- [1] Harms MB, Ori-McKenney KM, Scoto M, et al. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy [J]. Neurology, 2012, 78(22): 1714-1720.
- [2] Neveling K, Martinez-Carrera LA, Höcker I, et al. Mutations in BICD2, which encodes a golgin and important motor adaptor, cause congenital autosomal-dominant spinal muscular atrophy [J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(6): 946-954.
- [3] Rossor AM, Oates EC, Salter HK, et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2 [J]. Brain, 2015, 138(Pt 2): 293-310.
- [4] Hoogenraad CC, Akhmanova A. Bicaudal D family of motor adaptors: Linking dynein motility to cargo binding [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(5): 327-340.
- [5] Hoogenraad CC, Akhmanova A, Howell SA, et al. Mammalian Golgi-associated Bicaudal-D2 functions in the dynein-dynactin pathway by interacting with these complexes [J]. EMBO J, 2001, 20(15): 4041-4054.
- [6] Jaarsma D, Hoogenraad CC. Cytoplasmic dynein and its regulatory proteins in Golgi pathology in nervous system disorders [J]. Front Neurosci, 2015, 9: 397.
- [7] Unger A, Roos A, Gangfuß A, et al. Microscopic and biochemical hallmarks of BICD2-associated muscle pathology toward the evaluation of novel variants [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6808.
- [8] Unger A, Dekomien G, Güttsches A, et al. Expanding the phenotype of BICD2 mutations toward skeletal muscle involvement [J]. Neurology, 2016, 87(21): 2235-2243.
- [9] Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, et al. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraparesis [J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(6): 965-973.
- [10] Peeters K, Litvinenko I, Asselbergh B, et al. Molecular defects in the motor adaptor BICD2 cause proximal spinal muscular atrophy with autosomal-dominant inheritance [J]. Am J Hum Genet, 2013, 92(6): 955-964.
- [11] Koboldt DC, Kastury RD, Waldrop MA, et al. In-frame *de novo* mutation in BICD2 in two patients with muscular atrophy and arthrogryposis [J]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2018, 4(5): a003160.
- [12] Koboldt DC, Waldrop MA, Wilson RK, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of BICD2 variants in spinal muscular atrophy [J]. Ann Neurol, 2020, 87(4): 487-496.
- [13] Trimouille A, Obre É, Banneau G, et al. An in-frame deletion in BICD2 associated with a non-progressive form of SMALED [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 166: 1-3.

引证本文:王娟,谢勇,黄攀.BICD2基因新型突变致下肢为主型脊髓性肌萎缩2型1例报告[J].中风与神经疾病杂志,2026,43(1):76-80.